

**Kommt es bei einer
Tetanus-Simultanimpfung zu einer
Grundimmunisierung ?**

Gerard B. Wessely

Druck: Anneliese Schubert, München 5, Corneliusstraße 21, Telefon 221777



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER CHIRURGISCHEN ABTEILUNG DES KRANKENHAUSES R.D.I.
Chefarzt: Professor Dr. G. MAURER

KOMMT ES BEI EINER TETANUS - SIMULTANIMPFUNG ZU EINER
GRUNDIMMUNISIERUNG ?

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gerard B. Wessely
aus Nicolai O/S

München 1959



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. G. MAURER
Correferent: Professor Dr. R. ZENKER
Dekan: Professor Dr. H. SCHWIEGK

Tag der mündlichen Prüfung: 10.9.1959

An dieser Stelle möchte ich Herrn Dr. FISCHÖDER von den
Asid-Werken München, besonders für die Unterstützung bei
der Durchführung der angeführten Versuche danken.

Herrn Professor Dr. Georg MAURER möchte ich meinen herzlichsten Dank aussprechen für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die jederzeit gewährte Unterstützung.

Ebenfalls danke ich Herrn Dr. med. Fr. HUBER für die freundliche Unterstützung.

INHALTSVERZEICHNIS

- I. Zur Problematik der Tetanusprophylaxe
- II. Entwicklung und Wert der Tetanus-Simultanimpfung
- III. Eigene Untersuchungen:
 - Methode
 - Ergebnisse
 - Kritische Betrachtung
- IV. Schlussfolgerung
- V. Zusammenfassung
- VI. Literaturverzeichnis

I. ZUR PROBLEMATIK DER TETANUSPROPHYLAXE

Das *Clostridium tetani* N i c o l a i e r , das Tetanustoxin und das Antitoxin sind seit über 65 Jahren bekannt und beschäftigen seither den Bakteriologen wie den Chirurgen, den Internisten und den Pharmakologen in gleicher Weise. Die Pathogenese des Tetanus ist immer noch unklar. Die von MEYER und RANSON klassisch gewordene Theorie der Toxinwanderung entlang der Nervenbahnen wurde zum Teil wieder kritisiert oder gar abgelehnt, wie es Untersuchungen von ABEL und DOERR zeigen. Über die Toxinwirkung ist wenig bekannt; und dennoch erlauben lang gesammelte Erfahrungen heute eine erfolgreichere Behandlung als früher, die - besonders durch die von BEHRING und KITASATO 1890/91 als Grundlage der Seroprophylaxe geschaffenen Darstellung des Tetanusantitoxins - ihren Aufschwung bekam. Die Zweckmässigkeit der Antitoxinprophylaxe war lange umstritten, doch zeigte ihr grosser Erfolg bei allen Armeen schon während des ersten Weltkrieges deutlich ihren Nutzen.

In Deutschland wurde die Frage nach der Notwendigkeit der Tetanusprophylaxe in den Jahren vor dem 2. Weltkrieg stark erörtert, hauptsächlich deshalb, weil einige Autoren die Ansicht vertraten, dass der erhebliche Rückgang der Tetanuserkrankungen - besonders im ersten Weltkrieg - weniger auf die Serumprophylaxe, als auf eine exakte Wundversorgung zurückzuführen sei. Man stellte jedoch andererseits fest, dass sich an den Grundsätzen der offenen Wundversorgung nach der Bergmann'schen und Lexer'schen Lehre - wie sie von vielen Chirurgen geübt wird - auch im Laufe des Krieges nichts geändert habe, so dass der Rückgang der Tetanuserkrankungen zweifellos der Serumprophylaxe zu verdanken sei. Auch für die friedensmässigen Wundverletzungen könne man dieselbe Feststellung treffen.

In den letzten 20 Jahren wurden auf dem Gebiet der Vorbeugung gegen die Tetanuserkrankung grosse Fortschritte erzielt. Durch die Einführung der besonders im 2. Weltkrieg bewährten aktiven Immunisierung, sowie der Empfehlung der Simultanimpfung und der Herstellung von eiweissarmen Seren zur passiven Impfung, liessen sich gute Erfolge erzielen. Trotzdem bleibt auch heute noch die passive Immunisierung neben einer exakten Wundversorgung das entscheidendste Hilfsmittel für den Schutz gegen Tetanus, zumindestens solange die aktive Immunisierung aller Gefährdeten nicht gesetzlich festgelegt und durchgeführt wird.

Die Frage, ob grundsätzlich bei jeder Verletzung eine Tetanusprophylaxe durchgeführt werden soll, ist mit der Feststellung verbunden, dass das Bacte-

rium tetani ubiquitär vorhanden ist. Freilich gibt es Wunden, bei denen Tetanus besonders häufig vorkommt und zwar in jenen, in denen anaerobe Bedingungen gegeben sind. Doch können - wie es die Statistik von BAKAY und KLIMKO zeigen - auch alle anderen Wunden zum Tetanus führen. Es bestehen regionale Unterschiede in der Häufigkeit der Erkrankung (ECKMANN und BISAZ, LOEWE, SCHLEGEL und WELLER). Auch bestimmte Berufe, wie z.B. Landwirte und Bergwerkarbeiter (ANDRESEN, JEISMANN) oder auch Metallarbeiter (H.R. SCHÖNBAUER) sind weitaus gefährdeter. Dennoch kann man den Schluss ziehen, dass jede Wunde tetanusgefährdet und deshalb eine Tetanusprophylaxe angebracht ist.

Die Fragen, inwieweit als Prophylaxe eine exakte Wundversorgung ausreicht bzw. eine zusätzliche passive oder simultane Immunisierung angeschlossen werden soll, findet man in der gesamten Literatur sehr unterschiedlich beantwortet. Legt beispielsweise HÜBNER seit jeher mehr Wert auf die Wundversorgung als auf die Serumprophylaxe, so wird von BÖHLER und MÖRL - wenn eine exakte Wundversorgung möglich war - die passive Immunisierung sogar als nicht notwendig empfunden. Eine Umfrage WELLER's an die praktischen Ärzte und Krankenhauschirurgen in Süddeutschland zeigt wiederum, wie sehr die Meinungen auf diesem Gebiet auseinandergehen. Im Einzugsgebiet von 141 Chirurgen lehnen zum grössten Teil die praktischen Ärzte die Serumprophylaxe ab oder führen sie nur nach einer besonderen Auswahl der Verletzungen durch (Art der Verletzung, Entstehung derselben und Berücksichtigung des örtlichen Tetanusvorkommens). Demgegenüber geben von 183 Chirurgen 2/3 bei jeder frischen Wundverletzung Serum. v.BRANDIS stellte 1954 fest, dass von 30 Universitäts-Kliniken im deutschsprachigen Gebiet 13 die passive Immunisierung bei bestmöglicher Wundversorgung durchführen, 7 Kliniken "leider zu oft als zu wenig" immunisieren und nur 10 eine umgrenzte Auswahl treffen.

Bei all diesen Erwägungen sollte als eigentliche prophylaktische Massnahme nur die aktive Immunisierung angesehen werden. Die passive Immunisierung stellt nach RICHTER bereits eine Frühbehandlung des Tetanus dar.

Bereits 1909 entdeckte LOEWENSTEIN die rasche Entgiftung des Tetanustoxoid durch das Formalin. Zusammen mit EISLER konnte er in weiteren Untersuchungen nach mehreren Injektionen des Formoltoxoids am Meerschweinchen eine immunisierende Wirkung erkennen. Es waren Untersuchungen, die die Basis für ausgedehnte Forschungen und die Herstellung eines geeigneten Impfstoffes durch RAMON im Jahre 1924 bildeten. Zusammen mit DESCOMBEY und SACQUÉPÉE konnte er auf einen Impfstoff mit gutem immunisierendem Effekt hinweisen. In Deutschland prüfte FORTNER das Ramon'sche Verfahren

und konnte die gute Wirkung bestätigen. 1927 berichteten RAMON und ZÖLLNER erstmals über die mit Formoltoxoid gesammelten Erfahrungen am Menschen. GLENNY, POPE, WADDINGTON und WALACE präzipitierten Tetanustoxoid mit Kali-Alaun und verimpften das sich nur langsam resorbierende Präzipitat in Form einer wässrigen Emulsion und konnten 1936 den Nachweis führen, dass Präzipitativimpfstoff wesentlich stärker immunisiert als natives oder gereinigtes Tetanustoxoid. BERGEY bestätigt diese tierexperimentellen Untersuchungen am Menschen. DEHMEL und WOLTERS überprüften zugleich die Ergebnisse GLENNY's und stellten 1937 erstmals präzipitierten Impfstoff dar. Nach Untersuchungen von S. SCHMIDT und HANSEN wurde durch Adsorption des Toxoids an Aluminiumhydroxyd der immunisierende Effekt noch weiter gesteigert und so seit 1938 von den deutschen Serumwerken hergestellt. In Frankreich entwickelten RAMON und ZÖLLNER aus einer Mischung von gleichen Teilen Tetanusantitoxin und Typhus-Paratyphus-A und B-Vaccine den TAB-Impfstoff. Der Vorteil dieses kombinierten Impfstoffes liegt nach RAMON in der langsameren Resorption und der nur zweimaligen, statt bisher dreimaligen nötigen Impfung zur Erlangung des gleichen Effektes. Seit 1938 ist dieser Impfstoff in einer weiteren Kombination mit Diphtherie-Toxoid unter der Bezeichnung "Vaccination tripple associe" obligat bei der französischen und 1939 bei der englischen Armee eingeführt worden (BOYD).

Die beste Bewährungsprobe erfuhr die aktive Immunisierung im 2. Weltkrieg. Von 1939 bis 1940 trat bei der mit obengenanntem Impfstoff immunisierten Armee kein einziger Tetanus auf (RAMON). MILLER und RYAN gaben einen umfassenden Bericht von allen im 2. Weltkrieg kämpfenden alliierten Truppen, wonach bei allen Soldaten, die aktiv immunisiert wurden, nur 32 an Tetanus erkrankten. Davon befanden sich 22 bei den britischen Truppen (hier von hatten mindestens 6 bis 4 Toxindosen erhalten). Im Verletzungsfall wurde die Simultanimpfung durchgeführt. 2 Tetanuserkrankungen waren bei den kanadischen und 8 bei den USA-Truppen (hier 6 bei der Army und 2 bei der Marine). Dagegen betrug die Tetanuserkrankung bei den deutschen Truppen ein Vielfaches der Alliierten. (Aktiv wurden nur die Fallschirmjäger immunisiert, während alle anderen nur eine passive Schutzimpfung bekamen). KUNTZEN beschreibt 20 Tetanuserkrankungen bei den Kämpfen in der Normandie mit einer Letalität von 60,4 %, während demgegenüber bei den Alliierten kein einziger Fall auftrat. Auch bei den schweren Kämpfen in Manila erkrankte keiner der amerikanischen Soldaten, während von 12 000 verwundeten Zivilisten 473 an Tetanus erkrankten, wovon 4/5 starben. Aus diesen Erfahrungen und dem objektiven Zahlenmaterial zog man den

Schluss, dass die aktive Immunisierung das zuverlässigste Verfahren, den Menschen vorbeugend gegen Tetanus zu schützen, ist. Besonders wichtig erscheint das Verfahren für alle die Personen, die sich bei Bagatellverletzungen nicht zum Arzt begeben, bei denen eine kunstgerechte Wundversorgung unterbleibt und auch keine Serumporphylaxe durchgeführt wird, wie es ANDREESEN, BECK, BÜRKLE DE LA CAMP, HAAS, HÜBNER, REGAMY, WOLTERS und DEHMEL und andere mehr in ihren Arbeiten beschreiben.

Bezüglich der Dauer der aktiv erworbenen Immunität ist zu sagen, dass diese eng mit der Höhe des erreichten Antitoxintiters zusammenhängt. Dieser wiederum wird durch eine Reimmunisierung stark beeinflusst. Der praktische Wert der aktiven Impfung liegt also in der Zeitdauer, in der nach der Schutzimpfung dieser Mindestantitoxingehalt im Blut gewährleistet bleibt. Im allgemeinen erstreckt sich der Anstieg des Antitoxintiters nach der 2. Impfung auf ca. 5 Monate, behält für einige Zeit seine Höhe und fällt dann allmählich wieder ab. War diese Antitoxinbildung im Anschluss an die 2. Impfung hoch genug, so kann man nach H. SCHMIDT damit rechnen, dass die Immunität der betreffenden Person gegen eine mittelschwere Tetanuserkrankung während der Zeitdauer eines Jahres ausreichend ist. Ebenfalls von grosser Bedeutung für die Ausbildung der Immunität ist die Ausdehnung des Impfintervalles. KESTERMANN und VOGT haben nachgewiesen, dass bei Personen, bei denen die Schutzimpfungen im Abstand von 4 Wochen durchgeführt wurden, einige Tage nach der 2. Impfung wesentlich niedrigere Antitoxinspiegel nachweisbar waren als bei denjenigen, bei denen man im Abstand von 8 und 12 Wochen impfte. Auch BECK, BÜRKLE DE LA CAMP und HAAS wiesen in Antitoxintiterbestimmungen beim Menschen nach, dass ein wesentlich höherer Titeranstieg bei einem Impfintervall von 8 Wochen auftritt.

DEHMEL, DÖRNER, FISCHÖDER, RAMON und WOLTERS stellten weiterhin fest, dass der Antitoxintiter bei den meisten aktiv schutzgeimpften Personen im Laufe der Jahre sogar erheblich unter die Grenze des schützenden Titers absinkt, dass aber eine zelluläre Immunität bestehen bleibt. Entscheidend jedoch ist, dass der Toxinreiz auf das RES-System bei einer Tetanuserkrankung im allgemeinen nicht ausreicht, um die schützende humorale Immunität entstehen zu lassen. Zu diesem Zwecke ist also eine erneute Impfung notwendig. Bei dieser von RAMON, MÖRL und TURNER angegebenen Auffrischimpfung, als "injection de rappel" bekannt, kommt es bei guter Grundimmunisierung schon innerhalb von 4 bis 6 Tagen (EDSALL) zu einem erheblichen Anstieg des Antitoxintiters (secondary respons), der abhängig ist vom Ausmass der durchgeführten Grundimmunisierung (Art des Impfstoffes, Zahl

der Schutzimpfungen, Intervall) sowie von der individuellen Fähigkeit, Antitoxin zu bilden. Über eine ausreichende secondary respons, bei denen die Grundimmunisierung bis zu 10 Jahre zurückliegt, berichten BECK, BÜRKLE DE LA CAMP und HAAS, WOLTERS und DEHMEL sowie SEIBOLD und BACHMANN.

Nach den oben genannten Erwägungen gilt die Frage nach den Schutzmassnahmen gegen Tetanus bei nicht-immunisierten Personen mit frischen Verletzungen.

Neben der exakten Wundversorgung bietet die passive Immunisierung bei Nichtschutzgeimpften die einzige Möglichkeit, gegen Tetanus Schutz zu verleihen, der praktisch sofort beginnt. FRANZ und REHN berichten, dass seit Einführung der passiven Schutzimpfung während des 1. Weltkrieges die Tetanuserkrankungen weitgehend herabgesetzt werden konnten. Auch H. SCHMIDT berichtet, dass nach der bei allen Verwundeten durchgeführten Serumprophylaxe kein einziger Fall von Tetanus aufgetreten sei. Aber auch in Friedenszeiten habe sich die passive Immunisierung bewährt und wie v. BRANDIS in einer ausführlichen Statistik beweist, sind Millionen von Seruminjektionen mit gutem Erfolg durchgeführt worden.

Die Dauer des passiven Schutzes hängt vom Gewicht, der Reaktionslage der schutzgeimpften Person, sowie von der Art des Serums ab. Nicht zuletzt aber auch von der verabreichten Dosis. Nimmt man - wie REGAMY und SCHLEGEL schreiben - einen Grenzschatzwert der Antitoxinkonzentration von 0,05 IE an, so beträgt bei einer Dosis von 1 500 IE proteolysiertem Serum bei einem Körpergewicht von ca. 60 bis 70 kg, die Dauer des Schutzes etwa 7 Tage, bei einer Verabreichung von 3 000 IE wird der Schwellenwert von 0,05 nach etwa 12 Tagen und bei Verabreichung von 5 000 IE nach etwa 15 Tagen unterschritten (REGAMY und SCHLEGEL, ANDREES und H. SCHMIDT). Hat ein Verletzter in den vergangenen Jahren schon einmal eine Serumschutzinjektion bekommen, so kann die Schutzwirkung des Antitoxins, gleich welcher Tierart, erheblich verkürzt sein (REGAMY, HAAS, RAMON und FALCHETTI sowie SCHLEGEL). In solchen Fällen muss eine höhere Menge Antitoxin gegeben werden.

Zu den Nachteilen der Serumprophylaxe werden neben der kurzen Dauer ihrer immunisierenden Wirkung, die in nicht unerheblicher Zahl im Schrifttum vorhandenen Versager angeführt (HÜBNER und MOOSBACHER). Als weiteres Argument wird die Serumschädigung angeführt. Ausser leichten örtlichen Reaktionen und Serumexanthenen sowie Serumrheumatoiden, ist vor allem die Serumneuritis mit anschliessender Lähmung (JÖCKEL, LADSTETTER, RUSSE,

TRÜB) und das weit Unangenehmste: der primäre Serumschock mit meist tödlichem Ausgang (ANDREESEN, DI BIASI, HINSTORF, KLINGENBERG und MARESCH, ROTHACKER, SCHNEIDER, ADEBAHR) gefürchtet. Ein grosser Nachteil bleibt weiterhin die Tatsache, dass ein nicht unerheblicher Teil der Bagatellverletzungen, die zum Tetanus führen und von keinem Arzt versorgt werden, von der passiven Immunisierung nicht erfasst werden (HÜBNER, ANDREESEN). Ausserdem schafft sie für spätere Verletzungen wegen des raschen Abbaus des Serums und der Anaphylaxie viel schlechtere Bedingungen des Tetanusschutzes, bzw. macht einen solchen kaum noch möglich.

II. ENTWICKLUNG UND WERT DER TETANUS-SIMULTANIMPFUNG

"Man kann nicht eine aktive Immunisierung gegen Tetanus beginnen und sich mit dieser Massnahme begnügen, wenn eine Verletzung und damit die Möglichkeit einer Infektion vorliegt" (H. SCHMIDT). Die Entwicklung einer aktiven Immunisierung erfolgt zu langsam, als dass die dadurch erzielte Immunität genügen würde, um einen Tetanus nach Infektion zu vermeiden. Daher ist auch jeder nicht aktiv immunisierte Mensch der Möglichkeit einer Tetanuserkrankung ausgesetzt, selbst dann, wenn er bereits einmal einen Tetanus durchgemacht hat. Denn das Überstehen eines Tetanus führt nicht zu einer ausreichenden aktiven Immunität. In solchen Fällen ist man auf die Serumprophylaxe angewiesen.

Die Überlegung, dass eine gleichzeitige Verabreichung von Serum und Toxoid zu einer aktiven Immunisierung führen könnte, die ausreicht, um die Zeit der schwindenden passiven Immunität zu überbrücken, führte zur simultanen Toxoid-Serumprophylaxe (RAMON und LAFAILLE), wobei selbstverständlich das Toxoid an einer anderen Körperstelle als das Serum verabreicht wird. Die oben genannten Autoren konnten im Jahre 1925 im Tierversuch an Meerschweinchen nachweisen, dass, wenn man an voneinander getrennten Körperstellen Anatoxin und Antitoxin zugleich verabreicht, sich nach einer Wiederholungsimpfung von Anatoxin eine Immunität entwickelt, die der, einer aktiven Immunisierung entspricht.

1927 gaben RAMON und ZÖLLNER ihre ersten Untersuchungen und Ergebnisse nach Anwendung der Simultanimpfung beim Menschen bekannt. Sie verabreichten den Patienten Antitoxin und zugleich an getrennter Stelle 1 bis 3 ccm Toxoid, 10 Tage danach nochmals Serum und nach weiteren 10 Tagen 2 ccm Toxoid. Trotz passiver Immunität, entwickelte sich eine aktive Immunität, die nach einer Auffrischung den gleichen Antitoxinanstieg zeigte wie bei jenen Menschen, die nur aktiv immunisiert waren. Diese Ergebnisse sind in der Folgezeit von vielen Autoren geprüft und bestätigt worden (D'ANTONA, COOKE und JONES, CLAVEL, GOLD und BACHERS, OTTEN und HENNEMANN, SACQUÉPÉE und JUDE, MILLER und RYAN sowie WOLTERS und DEHMEL).

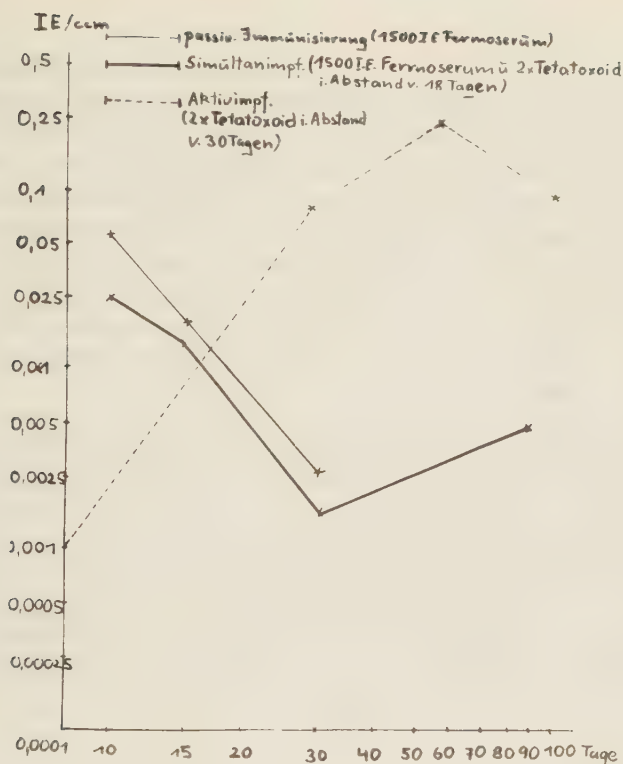
Es wurde zur Durchführung der oben genannten Simultanimpfung von RAMON folgende Technik angegeben:

"Man führe eine erste Tetanusanatoxin vaccination von 1 ccm ca. eine Viertelstunde vor der Injektion von Antitoxin durch. Beide Injektionen werden an

zwei genügend weit voneinander entfernten Körperstellen gegeben. Zwei Wochen danach führe man eine zweite Anatoxininjektion von 2 ccm durch, 14 Tage oder 3 Wochen nach dieser, eine dritte Anatoxininjektion, von wiederum 2 ccm. In einer weiteren, vierten (Wiederholungsimpfung) sei kein Hindernis zu erblicken". Zu diesen von RAMON durchgeführten Simultanimpfungen wurde nur natives Toxoid verwendet.

In Deutschland waren für die Einführung der Simultanimpfung die von WOLTERS und DEHMEL mit Aluminiumhydroxyd-Adsorbatimpfstoff durchgeführten Versuche massgebend. Sie konnten ebenfalls an Meerschweinchen nachweisen, dass bei der Simultanimpfung, weder die Serumwirkung beeinträchtigt, noch das Adsorbattoxoid in seiner antigenen Wirkung geschädigt wird. Ausserdem stellten sie fest, dass der aktive Impfschutz nach Simultanimpfung bei nur einmaliger Toxoidverabreichung nach etwa 7 bis 11 Wochen auftrat, bei Nachimpfung einer 2. Toxoiddosis, am 8. bis 14. Tage, nach der Erstimpfung aber bereits nach 4 bis 5 Wochen.

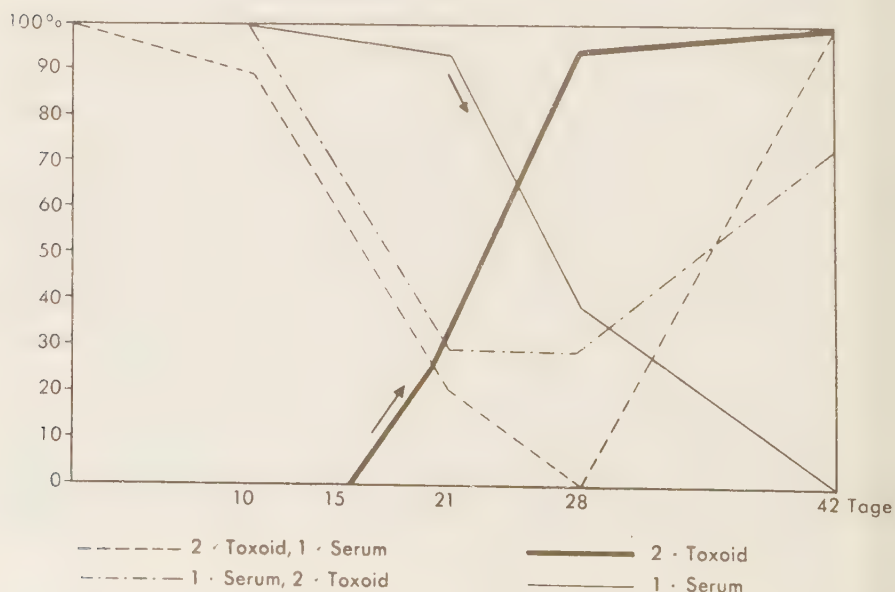
Die ersten ernsthaften Bedenken gegen die Simultanimpfung wurden auf Grund von Untersuchungen von REGAMY und MÖRL erhoben, die ein sog. "schutzloses Intervall" feststellten, das laut REGAMY vom 8. bis 22. Tage (bei Anwendung von 1 500 IE Serum und Nativtoxoid am 1., 14. und 30. Tage), nach MÖRL (bei Verwendung von 4 500 IE Serum und 280 BE Nativtoxoid) am 10. Tage beginnt und am 30. Tage noch kein aktiv erzeugter Titer nachweisbar ist. Auch Untersuchungen, die von HUBER veröffentlicht wurden, lassen ein grösseres "schutzloses Intervall" annehmen, wie die angeführte Abbildung erkennen lässt (hierbei wurde Adsorbatimpfstoff verwendet).



Das schutzlose Intervall beginnt am 8. Tage. Nach 10 - 16 Wochen war bei einem grossen Teil der Personen noch kein schützender Titer nachweisbar. (Es wurden 1 500 IE Serum und 0,5 ccm Adsorbatimpfstoff am 1. und am 18. Tage verabreicht). Kritik an der Simultanimpfung wurde auch wegen der quantitativen und zeitlichen Abschwächung der passiven Serumwirkung erhoben. Diese wurde bereits von RAMON festgestellt, und OTTEN und HENNEMANN haben in grossangelegten tierexperimentellen Versuchen eine Minderung des passiv erzeugten Antitoxintiters und die Entwicklung der aktiven Immunität untersucht und bestätigt. MÖRL und RICHTER wiesen nach, dass bei Verwendung höherer Serumdosen (etwa 4 500 IE) der passive Schutz um ein Drittel verkürzt wird. DEHMEL und WOLTERS konnten bei Verwendung von Adsorbatimpfstoffen nachweisen, dass entgegen den Ergebnissen mit Nativimpfstoff die Abschwächung der passiven Serumwirkung als gering zu betrachten sei. Bestätigungen hierfür bringen die Untersuchungen von SCHÖBER und HUBER.

Auch die Abschwächung der aktiven Immunität wurde als Kritik der Simultanimpfung angeführt. RAMON hält diese aber nicht für so gravierend, dass damit nicht ein genügender Schutz, zumindestens gegen einen leichten Tetanus, gegeben wäre. Die Abschwächung dieser aktiven Immunität wurde in zahlreichen Untersuchungen dargelegt (AEGERTER, OTTEN und HENNEMANN, REGAMY und SCHLEGEL). Es wurde nachgewiesen, dass die Hemmung besonders dann eintritt, wenn grosse Serumgaben erfolgten, wie es beispielsweise bei der Tetanusserumtherapie durchgeführt wird, oder auch bei Patienten, die 2 Dosen Serum erhalten haben, wie es HEITZER im Tierversuch an Schweinen, die in ihrer Antitoxinbildung dem Menschen entsprechen, nachweisen konnte.

In der von OTTEN und HENNEMANN angegebenen Tafel sieht man anschaulich, dass die Immunität der Tiere, die als Kontrollen nur Serum erhalten haben, also nur passiv immunisiert waren, nicht vor 4 Wochen abnimmt; dieser Abfall aber bei simultangeimpften Tieren viel früher erfolgt und nach 3 Wochen nur noch eine Immunität von ca. 20 bis 30 % vorhanden ist. Das bedeutet also, dass die gleichzeitige passive Immunisierung nicht nur die Ausbildung einer aktiven Immunität hemmt, sondern die gleichzeitige aktive Immunisierung ein schnelleres Verschwinden der im Blut nachweisbaren passiv vermittelten Antitoxine bewirkt.



Andrerseits kann man aber auch erkennen, dass die Bildung einer aktiven Immunität erst in der 5. Woche zustande kommt, zu einer Zeit also, in der die nur mit Toxoid Behandelten bereits die Höhe der passiven Ausgangsimmunität erreicht haben. Man sieht also, dass die Kombination der aktiven und passiven Immunisierung es mit sich bringt, dass die kritische Periode der unzureichenden Immunität nach beiden Seiten verbreitert ist.

Ähnliches wird von SCHLEGEL 1956 am Chirurgenkongress bestätigt.

Es sei auch hier nochmals darauf hingewiesen, was H. SCHMIDT bereits betont, dass zwischen der simultanen Tetanus - p r o p h y l a x e und der simultanen Tetanus - t h e r a p i e ein wesentlicher Unterschied besteht. Für beide aber gilt, dass gleichzeitiges Injizieren von Serum und Toxoid zur gegenseitigen Hemmung führt. Kommt bei der Tetanusprophylaxe dem Toxoid die Rolle zu, die Immunität von der passiven in die aktive überzuleiten und die aktive aufrecht zu erhalten, so soll bei dem klinisch manifesten Tetanus das Toxoid möglichst schnell die Blut-Hirn-Schranke passieren und dort das bereits gebundene Toxin aus der Nervenzelle verdrängen und die dazu befähigten Zellen des ZNS zur aktiven zellulären Immunität anregen. Es erscheint daher wesentlich für die Therapie, erst Toxoid zu geben und mit der Verabreichung von Antitoxin zunächst abzuwarten, während es sich empfiehlt, bei der an eine Verletzung sich anschliessenden Prophylaxe, erst Serum und folgerichtig die anschliessende aktive Immunisierung durchzuführen.

In den nun folgend geschilderten Untersuchungen konnten wir nachweisen, dass es zu einer abgeschwächten Reaktion kommt, die auch TZAMOLOUKAS bestätigt, während z.B. ECKMANN, GOLD und BACHERS, SCHOBER und SCHE-RER diese Hemmung bei Verwendung von Adsorbatimpfstoff nicht festgestellt haben, bzw. diese als geringfügig halten.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Zur Untersuchung gelangten gegen Tetanus simultangeimpfte Personen, die vor 8 bis 12 Monaten auf Grund ihrer mehr oder weniger grossen Verletzungen am Krankenhaus rechts der Isar eine kombinierte Serum-Toxoid-Injektion (1 500 IE Serum und 0,5 ccm Toxoid), sowie am 18. Tage danach weitere 0,5 ccm Toxoid verabreicht bekamen. Es sollten bei ihnen Antitoxintiterbestimmungen durchgeführt werden, und zwar am Tage der "injection de rappel", 7 Tage darauf, sowie am 21. Tage nach der erfolgten Auffrischung. Zu diesem Zwecke wurden aus dem Krankengut 112 Personen angeschrieben und für einen bestimmten Tag vorgeladen. Es handelte sich um ehemalige Patienten verschiedenen Geschlechts und Altersstufe. Von diesen 112 Vorgeladenen, erschienen 91 Personen, von denen wiederum nur 60 zur Durchführung der gewünschten Titerbestimmung verwertbar waren. Die restlichen 31 Personen besaßen entweder keine, oder nur unvollständig ausgefüllte Impfkarten, (die Hälfte von ihnen war zur seinerzeit verabredeten Auffrischung am 18. Tage nicht erschienen).

Von jenen 60, für die Untersuchungen verwertbaren Fällen, wurde vor Verabreichung der "injection de rappel" - unter Wahrung aller Sterilitätskautele - 5 ccm Nativblut entnommen, das noch am gleichen Tage untersucht wurde. Nach der Auffrischung mit 0,5 ccm Tetatoxoid - bei 6 Patienten (also 10 %) wurde statt Adsorbat- Nativimpfstoff verwendet - wurden die Patienten nach 7 Tagen zur erneuten Untersuchung bestellt. Es erschienen nur noch 49, worunter sich alle mit Nativimpfstoff behandelten befanden. Auch das diesmal abgenommene Nativblut wurde sofort untersucht. Zur Kontrolle am 21. Tag erschienen nur noch 42 Patienten. Wie man sieht, ist es schwierig, ambulant eine Untersuchungsserie beim Menschen lückenlos durchzuführen, da immer damit gerechnet werden muss, dass ein erheblicher Prozentsatz - sei es aus Zeitmangel, gesundheitlichen Gründen oder aus Angst, als "Experimentierobjekt" zu dienen - nicht erscheinen wird. Dennoch glaube ich, mit dem zur Verfügung stehenden Personenkreis, der, wie bereits erwähnt, aus allen Altersklassen - überwiegend aber aus der Altersgruppe zwischen 20 und 40 Jahren - zusammengesetzt war, zeigen zu können, wie die Antitoxinbildung bei simultangeimpften Personen verläuft. Zu den Antitoxintiterbestimmungen wurden Mäuse der gleichen Rasse und gleichen Gewichts verwendet, um eine möglichst exakte Bestimmung zu gewährleisten, die, wie folgt durchgeführt wurde:

Es werden zwei in Vorversuchen ermittelte Testdosen Tetanustoxin verwendet, die eine (I) zur Bestimmung von relativ hohen Antitoxinwerten (etwa über 1 IE), die andere (II) zur Bestimmung geringerer Antitoxinkonzentrationen. Die beiden Testdosen werden in den Versuchsansatz stets in gleichen Volumen (0,2 ccm) eingebracht. Die Serummenge dagegen wird variiert. Je grösser die zur Neutralisation der Toxindosis notwendige Serummenge ist, desto niedriger ist die Antitoxinkonzentration.

Das Tetanustoxin ist ein unter Vacuum aufbewahrtes Trockentoxin, das im Asid-Institut hergestellt wurde. Die Toxinlösung I in Phosphatpuffer pH 7,36, enthält in 1 ccm 3125 für eine Maus von 14 g tödliche Dosen (DLM), in 0,2 ccm demnach 625 DLM. Diese Toxindosis wird von 0,031 IE des Standardserums (Paul-Ehrlich-Institut Frankfurt) so weit neutralisiert, dass ein nicht neutralisiertes Resttoxin von etwa 2,5 DLM wirksam bleibt. Werden von dem Ansatz:

$$\begin{array}{r} 0,25 \text{ ccm Standard-Serum } 0,125 \text{ IE/ccm} \\ 0,55 \text{ ccm Phosphat-Puffer pH } 7,36 \\ \hline 0,2 \text{ ccm Testtoxin} = 625 \text{ DLM} \\ 1,0 \text{ ccm} \end{array}$$

0,4 ccm einer Maus injiziert, so erhält sie etwa 1 DLM nicht neutralisiertes Toxin und erkrankt nach etwa 20 Stunden an einem fortschreitenden lokalen Tetanus und stirbt unter den Symptomen eines generalisierten Tetanus nach etwa 90 bis 96 Stunden. Die Toxinlösung II enthält 100 x weniger Toxin als die Toxinlösung I, die entsprechende Standardserumverdünnung 0,00125 IE/ccm.

Die Toxinlösungen I und II werden an jedem Versuchstage frisch aus Trockentoxin hergestellt. Gemische aus 0,25 ccm Standardserumverd. + 0,55 ccm Pufferlösung + 0,2 ccm Toxinlösung, werden 1/2 Std. bei Zimmertemperatur inkubiert, 0,4 ccm der Gemische werden dann je einer Maus injiziert. Im Protokoll werden diese Mäuse kurz als "Standardmäuse" I und II bezeichnet. Ausserdem wird eine Maus mit 0,4 ccm der 1 : 2,5 verdünnten Toxinlösung II geimpft, zur Kontrolle der Toxinwirksamkeit.

Bei der eigentlichen Antitoxinbestimmung an den zur Prüfung gestellten Seren, tritt im Versuchsansatz einfach an die Stelle des Standardserums, das Prüfungs-serum in einer Menge, die sich nach dem mutmasslichen Antitoxingehalt richtet. Vermutet man z.B. im Serum X einen Wert von 0,00125 IE/ccm, so wird 0,2 ccm Toxinlösung II mit 0,25 ccm des Serums X gemischt. Verläuft der Tetanus der damit geimpften Maus ebenso wie bei der "Standardmaus" II,

so enthält das Serum gerade etwa 0,00125 IE, ist der Verlauf leichter, so ist an einem folgenden Versuchstage die Prüfung auf einen doppelten oder fünf-fachen Wert notwendig, d. h., man verwendet dann $0,25 : 2 = 0,125$ bzw. $0,25 : 5 = 0,05$ ccm Serum X für den 1 ccm Ansatz.

War der Verlauf aber schwerer, wird auf 0,0005 IE/ccm geprüft, -der Ansatz wäre dann:

Serum X 0,6 ccm, Puffer 0,2 ccm, Toxinlösung II 0,2 ccm.

Durch Interpolation werden unter Umständen Zwischenwerte ermittelt.

Wenn man als Grenzwert für die Immunität 0,01 IE/ccm annimmt, dann war es in der durchgeführten Versuchsreihe bei 9 Patienten 7 Tage nach der "injection de rappel" zu einer abgeschwächten Reaktion gekommen, wie das die unten angeführten Tabellen zeigen. Selbst am 21. Tage nach der Auf-frischimpfung erreichte einer der Patienten nicht das "Schutzminimum".

Lfd. Nr.	Alter	I. E. /ccm		
		vor	7 Tage nach Auf- frisch-Impf.	II. Nachschau
1. Patient	31 a	0,0015	0,05	1 - 5 ⁺⁺)
2. "	42 a	0,0005	0,01	0,25
3. "	39 a	0,02	0,1	---
4. "	26 a	0,001	0,005 (1)	0,5
5. "	19 a	0,01	0,1	1 - 5
6. "	21 a	0,001	---	---
7. "	34 a	0,025	0,05	0,1
8. "	54 a	0,025	0,05	---
9. "	44 a	< 0,0005	< 0,0005 (2)	1 - 5
10. "	51 a	< 0,0005	0,025	0,5
11. "	33 a	0,025	---	---
12. "	40 a	0,0005	0,1	0,2
13. "	16 a	0,0025	0,5	1 - 5
14. "	20 a	< 0,0005	0,005 (3)	---
15. "	23 a	0,01	1,0	1,0
16. "	17 a	0,01	0,025	1 - 5
17. "	38 a	0,025	0,1	über 5,0
18. "	27 a	0,01	0,5	über 5,0
19. "	50 a	0,025	---	---
20. "	39 a	< 0,0005	< 0,0005 (4)	0,05
21. "	40 a	< 0,0005	---	---
22. "	35 a	0,025	0,5	---
23. "	18 a	0,01	0,25	0,5
24. "	34 a	0,025	0,5	1,0
25. "	36 a	0,005	0,1	1,0
26. "	27 a	0,001	0,05	---
27. "	49 a	< 0,0005	0,01	---
28. "	60 a	0,0025	---	---
29. "	29 a	0,025	0,05	1,0
30. "	45 a	< 0,0005	---	---
31. "	61 a	< 0,0005	0,025	0,5
32. "	54 a	0,01	0,05	0,25
33. "	20 a	< 0,0005	0,001 (5)	1 - 5
34. "	27 a	< 0,0005	---	---
35. "	49 a	0,01	0,5	---

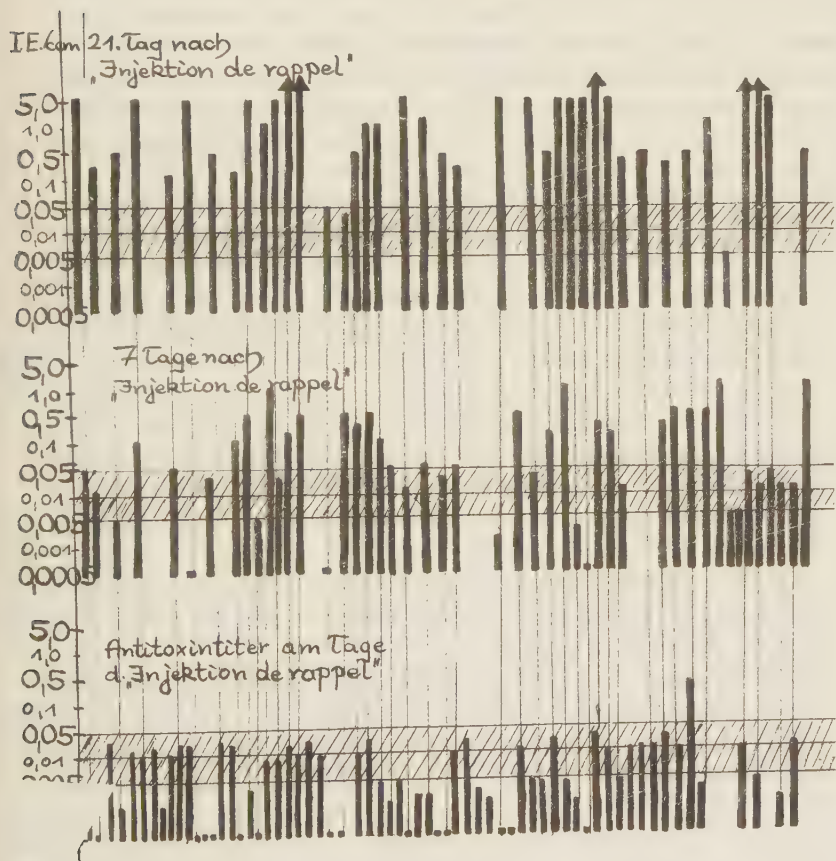
36. Patient	30 a	0,005	0,025	1 - 5
37. "	28 a	0,025	0,1	0,5
38. "	22 a	0,005	1,0	1 - 5
39. "	18 a	0,001	<0,0015 (6)	1 - 5
40. "	14 a	<0,0005	<0,0005 (7)	1 - 5
41. "	27 a	0,025	0,25	über 5,0
42. "	41 a	0,01	0,1	1 - 5
43. "	50 a	0,005	0,01	0,25
44. "	37 a	0,01	---	0,5
45. "	16 a	0,01	---	---
46. "	24 a	0,025	0,25	0,25
47. "	40 a	0,01	0,5	---
48. "	36 a	0,25	0,5	0,5
49. "	31 a	0,01	0,5	1 - 5
50. "	40 a	0,01	0,5	1,0
51. "	33 a	0,25	1,0	über 5,0
52. "	29 a	<0,0015	<0,005 (8)	<u>0,0005 (1)</u>
53. "	39 a	0,001	0,005 (9)	---
54. "	35 a	0,01	0,025	über 5,0
55. "	30 a	0,005	0,01	über 5,0
56. "	49 a	0,005	0,025	1 - 5
57. "	40 a	<0,0015	0,01	1 - 5
58. "	36 a	0,01	0,01	1 - 5
59. "	22 a	0,005	1,0	0,5
60. "	28 a	0,005	---	---

++) 1 - 5 bedeutet mehr als 1 IE/ccm, weniger als 5 IE/ccm!

Die in Klammern (1 - 9) angeführten Ziffern, zeigen die erwähnten 9 Patienten mit abgeschwächter Reaktion.

Die graphische Tabelle soll es uns zusammengefasst nochmals demonstrieren.

Ergebnisse d. Tetanusantitoxinbestimmungen bei
Simultangeimpften nach „Injektion de rappel“
8-12 Monate nach der Erstimpfung.



Nach HUBER bezieht sich diese Abschwächung der aktiven Immunität sowohl auf eine erhebliche Verzögerung der Immunitätsentwicklung, als auch auf die Ausbildung eines hohen Immunitätsgrades, wenn die Toxoidinjektionen in zu kurzen Zeitintervallen gegeben werden.

Neuerdings haben SCHERER und DICKENGIESSER in einer Arbeit, in der von der Untersuchung bei 83 Personen nach "injection de rappel" geschildert wird, 5 Fälle von "poor reactors" (bei Verabreichung von Adsorbatimpfstoff in Intervallen von 14 Tagen) festgestellt.

ECKMANN konnte bei seinen Untersuchungen keine "poor reactors" feststellen. Es trat lediglich bei einem Teil seiner Patienten eine Verzögerung des Antitoxintiteranstieges nach "injection de rappel" ein und zwar bei Leuten, die nur einmal Adsorbatimpfstoff erhalten haben. Als Impfintervall wird bei ihm die unterste Grenze mit 21 Tagen angegeben.

Aus den angeführten Untersuchungen und den Erfahrungsberichten anderer Autoren über die Tetanussimultanimpfung kann also festgestellt werden:

- 1) Bei Verwendung von flüssigem Toxoid und hohen Serumgaben, wie sie heute bei einem Grossteil der Patienten notwendig ist (nach unseren Feststellungen haben bereits 47 % aller männlichen und 30 % aller weiblichen Personen schon einmal oder mehrmals Serumgaben erhalten), erfolgt eine erhebliche zeitliche und quantitative Abschwächung der Serumwirkung. Es scheint hier die Möglichkeit zu bestehen, dass grössere Mengen flüssigen Toxoids und Serums auf dem Blut- wie auch Lymphweg unter Bildung von Antitoxinkomplexen in Beziehung treten können, was RAMON bereits durch die zeitlich und örtlich voneinander durchgeführte Verabreichung der Simultanimpfung erkannt zu haben schien. Der zuerst verabreichten Seruminjektion sollte die Gelegenheit gegeben werden, vor der Resorption des Antitoxins in den Zellen des RES-Systems zur antigenen Wirkung gebunden zu werden.
- 2) Bei Verwendung von Adsorbatimpfstoffen kann der Effekt der Serumabschwächung nicht in gleich hohem Masse eintreten, da die Resorption viel langsamer erfolgt. Sein Vorteil besteht (SEIBOLD), in der stimulierenden Wirkung des Aluminiumhydroxyds auf das RES-System und der allmählichen Resorption des Toxoids, das wie eine Menge "kleinster Antigeninjektionen" wirkt. Es spielt keine Rolle, ob man sich den Ansichten LANDSTEINERS, der eine Dissociation von Antigen und Adsorbens im Depot annimmt, oder sich der Ansicht EISELERS und EIBELS, HAAS, SCHMIDT und HANSENS anschliesst, die eine Phagozytose und einen direkten Transport des Impfstoffes zum RES-System annehmen. Solange Antitoxin im Blut und in der Lymphe ist, wird die Vielzahl der "kleinsten Antigenin-

jektionen" unter Bildung von AT-Komplexen abgefangen, so dass der immunisierende Effekt des Depot-Impfstoffes erst nach Abbau des Antitoxins zur vollen Wirkung gelangt, wobei es nur zu einer allmählichen Abschwächung des Antitoxins bei einer erheblichen Verzögerung der Ausbildung der aktiven Immunität kommt.

Bei kurzen Impfindervallen von etwa 10 bis 18 Tagen fällt die 2. Toxoidinjektion in eine Zeit, in der noch eine reichliche Menge Antitoxin im Blut nachgewiesen werden kann, die um so höher ist, je mehr Antitoxin verabreicht wurde. Das Toxoid scheint jedoch nicht verloren zu gehen, es kommt nur langsam zur Wirkung, der zweite Antigenreiz bleibt aus und die aktive Immunisierung verläuft so, als wäre nur eine einzige Injektion von Depot-Impfstoff gegeben worden.

Aus diesen Überlegungen gelangen wir zu der Überzeugung, dass, wenn man sich zur Simultanimpfung entschliesst, nur Adsorbatimpfstoff verwendet und die 2. Impfung nach möglichst grossem Zeitintervall durchgeführt werden sollte. Diese Ansicht wird auch von BECK, BÜCKLE DE LA CAMP, HAAS und ECKMANN vertreten. Eine 3. Impfung sollte man dann nach weiteren 3 bis 4 Monaten folgen lassen (ECKMANN, HAAS, HUBER, HÜBNER, MÖRL und WIESENER).

Auf Vorschlag HUBER's, der nicht nur aus den Untersuchungen resultiert, sondern auch aus der Tatsache, dass sich die Tetanuserkrankungen nach Simultanimpfungen mehren (SCHERER, MÖRL, HUBER), wird die Simultanimpfung am Krankenhaus München rechts der Isar seit 2 Jahren so durchgeführt, dass die 2. Impfung 4 Wochen und die 3. Impfung 3 Monate nach der Erstimpfung durchgeführt wird. Hiermit soll erreicht werden, dass die aktive Immunisierung rascher und die Grundimmunisierung bereits im ersten Jahr nach Beginn der Immunisierung wirkungsvoller gestaltet wird. Die Auffassung von ANDREESSEN u. BAUSS, die Serummenge möglichst gering zu halten, um damit die aktive Immunisierung nicht so stark zu hindern, erscheint zu gefährlich. Das Problem einer frischen Wundverletzung liegt darin, einen Patienten nicht gegen die meist gutartig verlaufende Tetanuserkrankung mit langer, sondern gegen die viel gefährlichere Tetanuserkrankung mit kurzer Inkubationszeit zu schützen. Wenn man sich heute trotzdem dazu entschlossen hat, neben Seruminjektionen eine gleichzeitige aktive Immunisierung einzuleiten, -also eine Simultanimpfung durchzuführen,-so geschieht dies aus der Überlegung, bei späteren Wundverletzungen für den Patienten günstigere Bedingungen zu schaffen, die nur mit vorher stattgehabten Seruminjektionen nicht erreicht werden können, ja bei manchen auf Grund der ana-

phylaktischen Lage sogar unmöglich machen. Kommt ein Patient nicht mehr zur 2. und 3. Impfung, so hat er bei gleichzeitiger Verwendung von Adsorbatimpfstoff wenigstens den Vorteil, dass eine aktive Immunisierung eingeleitet wurde, die ihm bei einer eventuell später auftretenden Tetanuserkrankung bessere Chancen gibt, die Erkrankung zu überstehen. DICKENGIESSER, HUBER und SCHERER konnten in Einzelfällen nachweisen, dass solche Patienten bei einer Auffrischimpfung ähnlich reagieren, wie jene, bei denen eine normale Grundimmunisierung durchgeführt wurde. ECKMANN konnte statistisch feststellen, dass 58 % solcher Personen nach "injection re rappel" einen normalen Antitoxintiteranstieg zeigen. Bei allen aber sei ein erheblicher Anstieg des Antitoxintiters zu beobachten, der als schützend betrachtet werden kann. Hierbei ist es natürlich wesentlich zu wissen, ob ein Verletzter schon einmal schutzgeimpft bzw. teilimmunisiert wurde. Eine genaue Anamnese erscheint besonders wichtig.

IV. SCHLUSSFOLGERUNG

Die Mängel der passiven Immunisierung; die Nichterfassung von Bagatellverletzungen, Erschwerung der Immunisierung späterer Wundverletzungen, Serumschäden sowie die Mängel der Simultanimpfung: Abschwächung der passiven Serumwirkung bei Verwendung von Nativimpfstoff, Hemmung der aktiven Immunität und teilweiser Unsicherheit in der Entstehung einer ausreichenden Grundimmunität (besonders bei Impfungen in zu kurzen Zeitintervallen), das nicht überbrückbare "schutzlose Intervall", nicht zuletzt die organisatorischen Schwierigkeiten in der Durchführung der aktiven Schutzimpfung (ungenügende Keimwirkung der ganz oder teilweise bereits aktiv Geimpften), - die in beiden Impfmethoden auftretenden Versager, alles das zeigt, dass es zur Verhütung des Tetanus bei nicht immunisierten Personen keine sichere Methode des Schutzes gibt. Sie kann am sichersten erreicht werden durch eine obligate gesetzlich festgelegte und konsequent durchgeführte aktive Immunisierung. Solange diese aber nicht eingeführt ist, sollten wir uns an die allgemein gültigen Grundsätze: einer exakten Wundversorgung bei gleichzeitiger Serumprophylaxe halten, wobei bei der letzteren an eine höhere Dosierung nach vorheriger Testung und die Einleitung der aktiven Immunisierung mit Adsorbatimpfstoff wegen eventueller späterer Wundverletzungen zu denken ist.

Diesem Grundsatz entsprechend wurde z.B. im Krankenhaus München rechts der Isar folgender, seit geraumer Zeit befolgter und strikt durchgeführter Impfplan aufgestellt:

1) Tetanusprophylaxe

bei Erwachsenen:

Schutzimpfung mit Adsorbatimpfstoff, 8 Wochen darauf 2. Impfung mit 0,5 ccm Adsorbatimpfstoff.

bei Säuglingen bis zu einem Jahr:

Schutzimpfstoff mit kombiniertem Impfstoff (Diphtherie, Pertussis, Tetanus) bei dreimaliger Impfung, wobei die 2. Impfung 4 Wochen, die 3. Impfung 8 Wochen nach der Erstimpfung erfolgt.

bei Kindern über einem Jahr:

Ebenfalls kombinierten Impfstoff (Diphtherie, Tetanus) bei dreimaliger Impfung. 2. Impfung 4, 3. Impfung 8 Wochen nach der 1. Impfung.

Für alle aktiv geimpften Personen sollte man sich an die Regel halten: Bei Verletzungen innerhalb der ersten 3 Monate nach Beginn der aktiven Immunisierung, eine normale Simultanimpfung durchführen, bei Verletzungen, die länger als 3 Monate nach Beginn der Grundimmunisierung zurückliegen, ist eine weitere Impfung nicht notwendig; liegt der Beginn der Grundimmunisierung bei Verletzungen länger als ein Jahr zurück, dann sollte im Verletzungsfalle eine Auffrischimpfung durchgeführt werden.

2) Tetanustherapie

bei frischverletzten, nicht aktiv immunisierten Personen:

- a) Exakteste Durchführung der Wundversorgung
- b) Durchführung einer Simultanimpfung.
 1. Impfung 3 000 IE Fermo oder Cymo-Serum und 0,5 ccm Adsorbatimpfstoff subcutan, an voneinander getrennten Stellen des Körpers.
 - Die 2. Impfung mit 0,5 ccm Adsorbatimpfstoff nach mindestens 4 Wochen nach der Erstimpfung und die 3. Impfung mit wiederum 0,5 ccm Adsorbatimpfstoff 12 Wochen nach Beginn der Simultanimpfung.

Sollte ein Patient früher schon einmal Serum erhalten haben, so sollte bei tetanusgefährdeten Wunden die Serumdosis auf 4 500 und mehr IE erhöht werden, wobei die Verabreichung von Adsorbatimpfstoff unabhängig davon gegeben wird.

In diesem Falle ist jedoch eine genaue Anamnese in Bezug auf die vorhergegangene Serumart, Dosis und die vergangene Zeit erforderlich.

Ausserdem sollte in jedem Falle ein Intracutanquaddel-Test mit 0,1 ccm des zu injizierenden Serums vorgenommen werden. Stellt sich eine allergische Reaktion heraus - auch bei Testung mit einem anderen Tierserum - so wird man nur in allerdingendsten Fällen eine vorsichtige Seruminjektion vornehmen.

Für die Beurteilung der Intracutanquaddeln sollte man sich mindestens 20 Minuten Zeit lassen. Eine positive Quaddel bedeutet bei negativer Anamnese: Allergie, bei positiver Anamnese auf Serumgabe und negativer Anamnese auf Allergie: Anaphylaxie. In diesem Falle kann man durch fraktionierte Serumgaben (am 1. Tag 0,5 ccm Serum, am folgenden den Rest) den Anaphylaktiker desensibilisieren.

- 3) Bei unvollständig simultangeimpften Patienten (die die Auffrischimpfung am 18. Tage nach der Erstimpfung versäumten), sollte in jedem Falle eine erneute Simultanimpfung durchgeführt werden. Wäre im Falle einer Allergie oder Anaphylaxie bei einer Wundverletzung eine Serumgabe unmöglich, so ist in jedem Falle eine aktive Immunisierung mit Adsorbatimpfstoff im Abstand von 8 Wochen durchzuführen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Wenn wir die Untersuchungsergebnisse - eigene, wie die anderer Autoren - betrachten und auf die immer wieder propagierten und veröffentlichten Erfahrungen - besonders die, grosser Kliniken - zurückgreifen, kommen wir zu dem Schluss, dass die Tetanussimultanimpfung trotz all ihrer Mängel immer noch die beste Möglichkeit bietet, bei dem vorher nichtimmunisierten Wundverletzten, die Grundimmunisierung einzuleiten. Freilich ist die Gefahr des "schutzlosen Intervalls" und die gegenseitige Hemmung von Serum und Toxoid in einem Zeitpunkt, in dem es unter Umständen besonders um die Frage: Schutz oder Erkrankung geht, nicht ausser Acht zu lassen. Aber wie soeben erwähnt, bietet sie die Möglichkeit, die Grundimmunisierung einzuleiten, die - wenn sie von Patienten und Arzt konsequent eingehalten - zu der wünschenswerten aktiven Immunisierung führt. Diese aber sollte gesetzlich festgelegt und so früh als möglich - ähnlich der Pockenschutzimpfung - schon bei Kleinstkindern begonnen werden. Alle aber bisher nicht erfassten Personen sollten öffentlich auf die Wichtigkeit einer aktiven Tetanusschutzimpfung hingewiesen werden, damit diese baldmöglichst durchgeführt werden könne.

Nur so werden wir, den heutigen Erfahrungen zufolge, am sichersten der Tetanuserkrankung bei frischen Wundverletzungen begegnen können.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. Adebahr, G.: Dt.Z.ges.gerichtl.Med. 405 (1952).
2. Aegerter, F.: These, Universität Bern (1954).
3. di Biasi, W.: Hefte Unfallheilkunde 42, 177.
4. Andreesen, R.: Chirurg. Praxis 1, 61 (1957).
5. Andreesen, R.: Mtsch. Med. Journ. 557 (1957).
6. Andreesen, R.: Therapiewoche 8, 3 (1957).
7. d'Antona, D.: Revue d'Immunol. 16, 1 (1952).
8. Baus, A.: Münchn.Med.Wochenschrift 918, (1954).
9. Beck, W.; Bürkle de la Camp, H.; Haas, R.:
Der Chirurg 28, 5, 193 (1957).
10. Bergey, D.H.: J. infekt. dis. 55, 72 (1934).
11. Bergey, D.H.; Etris, S.:
Immunol. 31, 5, 363 (1936).
12. Böhler, L.: Technik der Knochenbruchbehandlung, 1, Wien (1956).
13. Boyd, J.S.K.: Zancet I, 113 (1946).
14. Boyd, J.S.K.; Mc Lennau, J.D.:
Zancet II, 745 (1942).
15. von Brandis, H.J.:
Die Medizinische 1187 (1954).
16. Clavel, C.; Clavel, Ch.:
Presse méd. 87, 41, 1685 (1933).
17. Cooke, J.V.; Jones, F.G.:
J. Ann. Med. Ass. 121, 1201 (1943).
18. Descombey, P.: Ann.Inst.Pasteur 39, 485 (1925).
19. Eckmann, L; Brisaz, E.:
Schweizer Med. Wochenschr. 86, 22, 641 (1956).

20. Eckmann, L.: Deutsche Med. Wochenschr. 82, 13, 435 (1957).
21. Eckmann, L.: Schweizer Med. Wochenschr. 311 (1959).
22. Edsall, G.: J. Am. Med. Assoc. 156, 14, 1350 (1954).
23. Gold u. Bachers: J. Immunology, 47, 335 (1943).
24. Haas, R.: Dt. Med. Wochenschr. 82, 13, 435 (1957).
25. Hinstorf, D.: Chirurg 5, 9 (1933).
26. Huber, F.: Archiv klin. Chir. a. Dt. Zschr. für Chir. 284, 147 (1956).
27. Huber, F.: Med. Klinik 44, 1919 (1957).
28. Hübner, A.: Monatszeitschr. f. Unfallheilkunde und Vers. Medizin, 3, 156 (1939).
29. Hübner, A.: Der Chirurg, 10, 337 (1938).
30. Hübner, A.: Langenbecks Archiv u. Dt. Zschr. f. klin. Chir. 270, 200 (1951).
31. Hübner, A.: Der Chirurg, 29, 4, 169 (1958).
32. Hübner, A.: Monatszeitschr. f. Unfallheilkunde 5, 161, (1958).
33. Jeismann, K.H.: Mschr. f. Unfallheilkunde 59, 268 (1956).
34. Jöckel; Zit. n. Hübner Monatsschr. f. Unfallheilkunde 5, 161 (1959).
35. Kestermann, E.; Schlining, T.; Vogt, K.E.:
Klin. Wochenschr. 18, 49, 1553 (1939).
36. Klingenberg, H.G.; Marsch, W.:
Wiener klin. Wschr. 606 (1958).
37. Kuntzen, H.: Der Chirurg, 4, 157 (1947).
38. Ladstätter, L.: Chirurg 23, 27 (1952).
39. Landsteiner, H.G.: Ztrbl. Bakt. 562, 1906.
40. Loewe: Med. Welt 11, 645 (1937).
41. Löwenstein, E.: Z. hyg. 62, 491 (1909).

42. Miller, J.J.; Ryan, M.L.:
J. Immunol. 65, 2, 143 (1950).
43. Miller, J.J.; Ryan, M.L.; Beard, R.R.:
Pediatrics 3, 64 (1949).
44. Mörl, F.:
Langenbecks Archiv 279, 209 (1954 u. Zschr. f. klin. Chir.
45. Mörl, F.:
Wiener klin. Wochenschr. 67, 12, 209 (1955).
46. Mörl, F.:
Langenbecks Archiv u. Zschr. f. klin. Chir. 284, 125 (1956).
47. Mörl, F.:
Zschr. f. ärztl. Fortbildung, 13, 535 (1956).
48. Mörl, F.; Richter, S.:
Das deutsche Gesundheitsw. 6, 39, 1093 (1951).
49. Mörl, F.:
Vortrag am 29.V.59 auf der 1. Tagung für Unfallheilkunde in Erfurt.
50. Moosbacher:
Archiv f. klin. Chir. 146 (1927).
51. Otten, L.; Hennemann, J.P.:
J. exp. Bact. and Pathol. 49, 1, 213 (1939).
52. Ramon, G.; Zöller, Chr.:
Ann. Instit. Pasteur 41, 803 (1927).
53. Ramon, G.; Richou, R.; Maccolini, R.:
Compter Rend. Soc. Biol. 130, 14, 1521 (1939).
54. Ramon, G.; Descombey, P.:
Ann. Inst. Pasteur 41, 834 (1927).
55. Ramon, G.; Lafaille, A.:
Compter Rend. Soc. Biol. 93, 27, 582 (1925).
56. Ramon, G.; Falchetti, E.:
Compter Rend. Soc. Biol. 119, 6 (1935).
57. Ramon, G.; Richou, R.; Maccolini, R.:
Compter Rend. Soc. Biol. 126, 1103 (1937).

58. Ramon, G.; Kourilsky, R.; Richou, R. et Kourilsky, S.:
Bull. et Mein. Soc. Méd. des Hôpit. de Paris 54,
25, 1287 (1938).
59. Ramon, G.; Kourilsky, R.; Richou, R. et Kourilsky, S.:
Bull. Mein. Soc. Méd. Hôp. de Paris 54, 3, 27,
1442 (1938).
60. Ramon, G.: La presse médic. 49, 981 (1939).
61. Ramon, G.; Boivin, A.; Richou, R.; Djou richith.; M. et Maccolini, R.:
Revue d'Immunol. 4, 24 (1938).
62. Ramon, G.; Kourilsky, R.; Richou, R. et Kourilsky, S.:
Revue d'Immunol. 5, 432 (1939).
63. Ramon, G.: J. Am. Med. Assoc. 114, 24, 2366 (1940).
64. Ramon, G.: Der Chirurg, 23, 6, 241 (1952).
65. Ramon, G.: Der Chirurg, 28, 1, 1 (1957).
66. Regamy, R.H.: Schweiz. Zschr. f. allg. Path. u. Bact. 7, 520
(1944).
67. Regamy, R.H.: Schweiz. Zschr. Path. 7, 502 (1952).
68. Regamy, R.H.: Schweiz. Zschr. f. allgem. Path. u. Bact. 16,
873 (1953)
69. Regamy, R.H.: Praxis 44, 268 (1955).
70. Regamy, R.H.: Praxis 44, 288 (1955).
71. Regamy, R.H.; Aegerter, F.:
Schweiz. Zschr. f. allg. Path. u. Bact. 14, 5,
(1951).
72. Regamy, R.H.; Schlegel, H.J.:
Schweiz. Med. Wochenschr. 80, 34, 919 (1950).
73. Regamy, R.H.; Schlegel, H.J.:
Schweiz. Zschr. f. allg. Path. u. Bact. 14, 5,
550 (1951).
74. Rehn:
Aussprache über die Notwendigkeit der Tetanuspro-
phylaxe. Med. Klinik 8776 (1939).

75. Richter, S.: Zentralbl. f. Chir. 80, 7, 289 (1955).
76. Rostock: Der Tetanus.
77. Rothacker, P.: Der Chirurg, 25, 521 (1954).
78. Russe, O.: Wien. Med. Wschr. 919 (1950).
79. Sacquépée, E.; Jude, A.:
Rev. d'Immunol. 3, 444 (1937).
80. Sacquépée, E.; Jude, A.:
Compter Rend. Soc. Biol. 125, 711 (1937).
81. Seibold, M.: Med. Monatsschr. 3, 165 (1954).
82. Seibold, M.; Bachmann, H.:
Dt. Med. Wschr. 1180 (1955).
83. Scherer, F.: Langenbecks Archiv u. Zschr. f. klin. Chir., 284,
133 (1956).
84. Scherer, F.; Dickgiesser, F.:
Der Chirurg. (1959)
85. Schlegel, J.J.: Langenbecks Archiv u. Zschr. f. klin. Chir. 284, 80
(1956).
86. Schmidt, H.: Behringwerk-Mitteilungen 13 (1941).
87. Schmidt, H.: Behringwerk-Mitteilungen 25 (1952).
88. Schmidt, H.: Pathogenese, Therapie und Prophylaxe des Tetanus
(Elwert, Marburg a.d. Lahn 1952).
89. Schmidt, Hansen: C.R. Soc. Biol. 1931, 106, 314.
90. Schneider: Zit. n. Hübner Monatsschr. f. Unfallheilkunde 5,
161 (1959).
91. Schober, K.L.: Langenbecks Archiv u. Zschr. f. klin. Chir. 284, 131
(1956).
92. Schober, K.L.; Rossner, H.; Kormann, G.:
Bruns Beiträge zur Klin. Chirurgie, 195, 3, 290 (1957).
93. Schönbauer, H.R.:
Mschr. f. Unfallheilkunde 25 (1957).

94. Trüb, P.: Der Chirurg, 27, 4, 145 (1956).
95. Turner, T.B.; Staffard, N.S.; Goldman, L.:
Bull. Johns Hopkins Hosp. 44, 204 (1954).
96. Tzamouloukas, G.: Zentralbl. f. Chir. 75, 5, 317 (1950).
97. Weller: Dt. Med. Wschr. 267 (1956).
98. Wiesener, H.: Internat. Journal f. prophyl. Med. u. Sozialhyg.
2, 2, 1 (1958).
99. Wolters, K.L.; Dehmel, H.:
Zentralbl. f. Bact. I. Orig. 140, 3/8, Beitr. 249
(1937).
100. Wolters, K.L.; Dehmel, H.:
Zeitschr. f. Infektionskrankheiten der Haustiere
53, 140 (1938).
101. Wolters, K.L.; Dehmel, H.:
Zschr. f. Hyg. u. Infektionskr. 122, 5, 603
(1940).
102. Wolters, K.L.; Dehmel, H.:
Zschr. f. Hyg. u. Infektionskr. 124, 326 (1942).
103. Wolters, K.L.; Dehmel, H.:
Zschr. f. Hyg. u. Infektionskr. 132, 6, 582
(1951).
104. Wolters, K.L.; Fiscoeder, E.:
Ärztl. Wschr. 8, 23, 537 (1953).

L E B E N S L A U F

Als Sohn des Kaufmanns Bruno J. Wessely und seiner Frau, Gertrud J. geb. Kwasny, bin ich am 11.1.1921 in Nicolai O/S-Fürstentum Pless - geboren. Nach dem Besuch der ersten 4 Klassen einer deutschen Minderheitsschule in Myslowitz, absolvierte ich das Realgymnasium zu Myslowitz, an dem ich am 27.5.1939 das Abitur ablegte. 1940 begann ich an der Technischen Hochschule zu Breslau mit dem Studium der technischen Chemie und Hüttenbaues, das ich vor Ablegen der Vordiplomprüfung, wegen Einberufung zur Wehrmacht unterbrechen musste. Nach meiner schweren Verwundung begann ich mit dem Wintersemester 1947 als Werkstudent das Studium der Medizin an der Universität Erlangen, das ich infolge finanzieller Schwierigkeiten zweimal unterbrechen musste. Nach Ablegung des Physikums im Frühjahr 1952, wechselte ich nach der Universität München über, wo ich im Frühjahr 1955 das Staatsexamen ablegte.

Meine Pflichtassistentenzeit absolvierte ich teils in einer Landpraxis, teils am Krankenhaus München r.d. Isar, an dem ich seit dem 1.9.1955 an der Chirurgischen Abteilung tätig bin. Am 1.10.1959 begeben sich mich für die folgenden 2 Jahre an ein Hospital nach Liberia in West-Afrika.

